

IGF-1R 通过调控 JAK/STAT 信号通路对脓毒症大鼠作用机制的研究

胡伟, 张涛, 盛尚春, 刘翔, 丁贵梅, 代琼 (宜宾市第二人民医院检验科, 四川宜宾 644000)

摘要: **目的** 探究 1 型胰岛素样生长因子受体 (insulin-like growth factor 1 receptor, IGF-1R) 通过调控 Janus 激酶 / 信号转导和转录激活因子 (janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT) 信号通路对脓毒症大鼠作用机制。**方法** 将 60 只实验大鼠随机分为假手术组 (sham 组)、脓毒症大鼠模型组 (sepsis 组) 和脓毒症大鼠模型给予 IGF-1R 干预组 (IGF-1R 组), 每组 20 只。检测肺组织中 IGF-1R 阳性细胞比例 (免疫荧光染色法), 检测血清中 IL-6 和 TNF- α 含量 (ELISA 法), 检测肺组织病理学改变 (HE 染色法), TUNEL 检测各组细胞凋亡率, 免疫印迹法检测组织中 p-JAK1 和 p-STAT3 蛋白表达。**结果** 组织中 IGF-1R 阳性细胞在 sham 组 ($58.32\% \pm 5.21\%$), sepsis 组 ($21.65\% \pm 8.73\%$) 和 IGF-1R 组 ($46.58\% \pm 6.72\%$) 占比比较差异有统计学意义 ($F=141.7, P<0.0001$); 和 sham 组相比, sepsis 组大鼠肺组织中 IGF-1R 阳性细胞在总细胞中所占比例减少 ($t=16.13, P<0.0001$), IGF-1R 组大鼠肺组织中 IGF-1R 阳性细胞在总细胞中所占比例高于 sepsis 组 ($t=10.12, P<0.0001$), 差异均有统计学意义。血清中 IL-6 在 sham 组 ($4.35 \pm 2.01\text{pg/ml}$)、sepsis 组 ($9.81 \pm 4.26\text{pg/ml}$) 和 IGF-1R 组 ($5.11 \pm 2.57\text{pg/ml}$) 中的含量比较差异有统计学意义 ($F=18.23, P<0.0001$), 血清中 TNF- α 含量在 sham 组 ($2.31 \pm 1.12\text{pg/ml}$)、sepsis 组 ($14.15 \pm 3.26\text{pg/ml}$) 和 IGF-1R 组 ($6.58 \pm 2.15\text{pg/ml}$) 比较差异有统计学意义 ($F=130.7, P<0.0001$), 和 sham 组相比, sepsis 组 IL-6 和 TNF- α 含量升高 ($t=5.18, 21.98$, 均 $P<0.0001$); IGF-1R 组 IL-6 和 TNF- α 含量较 sepsis 组降低, 差异具有统计学意义 ($t=4.23, 12.01$, 均 $P<0.0001$)。细胞凋亡率在 sham 组 ($6.35\% \pm 2.51\%$)、sepsis 组 ($37.84\% \pm 6.62\%$) 和 IGF-1R 组 ($22.71\% \pm 4.28\%$) 间比较差异有统计学意义 ($F=217.4, P<0.0001$)。和 sham 组相比, sepsis 组细胞凋亡率增多 ($t=19.89, P<0.0001$); 和 sepsis 组相比, IGF-1R 组大鼠肺组织中凋亡率降低 ($t=8.583, P<0.0001$)。肺组织中 p-JAK1 在 sham 组 (0.15 ± 0.11)、sepsis 组 (0.33 ± 0.16) 和 IGF-1R 组 (0.17 ± 0.13) 中表达差异有统计学意义 ($F=10.70, P=0.0001$)。肺组织中 p-STAT3 在 sham 组 (0.12 ± 0.10)、sepsis 组 (0.28 ± 0.15) 和 IGF-1R 组 (0.19 ± 0.12) 中表达差异有统计学意义 ($F=8.230, P=0.0007$)。和 sham 组相比, sepsis 组 p-JAK1 和 p-STAT3 蛋白表达增加 ($t=4.146, 3.969, P=0.0002, 0.0003$); IGF-1R 组大鼠肺组织中 p-JAK1 和 p-STAT3 蛋白表达低于 sepsis 组 ($t=3.471, 2.095, P=0.0013, 0.0429$)。**结论** IGF-1R 可通过调控 JAK/STAT 信号通路改善脓毒症所致大鼠的肺损伤, 降低血清中炎症因子的含量。

关键词: 1 型胰岛素样生长因子受体; Janus 激酶 / 信号转导和转录激活因子信号通路; 脓毒症;

中图分类号: R-332 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2022) 02-006-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2022.02.002

Mechanism of IGF-1R on Sepsis Rats by Regulating JAK / STAT Signaling Pathway

HU Wei, ZHANG Tao, SHENG Shang-chun, LIU Xiang, DING Gui-mei, DAI Qiong

(Department of Clinical Laboratory, the Second People's Hospital of Yibin, Sichuan Yibin 644000, China)

Abstract: **Objective** To explore the mechanism of insulin-like growth factor 1 receptor (IGF-1R) on sepsis rats by regulating, janus kinase/signal transducer and activator of transcription (JAK/STAT) signa pathway. **Methods** Sixty experimental rats were randomly divided into sham operation group (sham group), sepsis rat model group (sepsis group) and sepsis rat model group given IGF-1R intervention group (IGF-1R group), with 20 rats in each group. The proportion of IGF-1R positive cells in rat lung tissue was detected by immunofluorescence staining. The contents of IL-6 and TNF- α in serum were detected by ELISA. The pathological changes of lung tissue were detected by HE staining. Cell apoptosis in each group was detected by TUNEL. The protein expression of p-JAK1 and p-STAT3 in tissues was detected by Western blotting. **Results** The proportion of IGF-1R positive cells in the sham group ($58.32\% \pm 5.21\%$), sepsis group ($21.65\% \pm 8.73\%$) and IGF-1R group ($46.58\% \pm 6.72\%$) was statistically significant ($F=141.7, P<0.0001$). Compared with the sham group, the number of IGF-1R positive cells in the sepsis

基金项目: 国家自然科学基金委员会资助项目 (B1702101)。

作者简介: 胡伟 (1976-), 男, 大学本科, 副主任技师, 研究方向: 临床检验医学, E-mail: luckycc733@sina.com。

通讯作者: 代琼 (1966-), 女, 大学本科, 主任技师, 研究方向: 临床输血, E-mail: 371119334@qq.com。

group was decreased ($t=16.13$, $P<0.000\ 1$), and the number of IGF-1R positive cells in the sepsis group was higher than that in the sepsis group ($t=10.12$, $P<0.000\ 1$), the differences were statistically significant, respectively. The serum IL-6 levels in the sham group ($4.35 \pm 2.01\text{pg/ml}$), the sepsis group ($9.81 \pm 4.26\text{pg/ml}$) and the IGF-1R group ($5.11 \pm 2.57\text{pg/ml}$) were statistically significant different ($F=18.23$, $P<0.000\ 1$). The serum TNF- α levels in the sham group ($2.31 \pm 1.12\text{pg/ml}$), sepsis group ($14.15 \pm 3.26\text{pg/ml}$) and IGF-1R group ($6.58 \pm 2.15\text{pg/ml}$) were significantly different ($F=130.7$, $P<0.000\ 1$). Compared with the sham group, IL-6 and TNF- α increased in the sepsis group ($t=5.18$, 21.98 , all $P<0.000\ 1$). The levels of IL-6 and TNF- α in IGF-1R group were lower than those in sepsis group ($t=4.23$, 12.01 , all $P<0.000\ 1$). The cell apoptosis rate was significantly different between the sham group ($6.35\% \pm 2.51\%$), the sepsis group ($37.84 \pm 6.62\%$) and the IGF-1R group ($22.71\% \pm 4.28\%$) ($F=217.4$, $P<0.000\ 1$). Compared with the sham group, the apoptosis rate of the sepsis group was increased ($t=19.89$, $P<0.000\ 1$). Compared with the sepsis group, the percentage of apoptotic cells in the IGF-1R group was lower ($t=8.583$, $P<0.000\ 1$), the differences were statistically significant, respectively. The expression of P-JAK1 in lung tissue showed statistically significant difference in sham group (0.15 ± 0.11), sepsis group (0.33 ± 0.16) and IGF-1R group (0.17 ± 0.13) ($F=10.70$, $P=0.000\ 1$). The expression of p-STAT3 in lung tissue was significantly different in sham group (0.12 ± 0.10), sepsis group (0.28 ± 0.15) and IGF-1R group (0.19 ± 0.12) ($F=8.230$, $P=0.000\ 7$). Compared with sham group, the expression of p-JAK1 and p-STAT3 proteins increased in sepsis group ($t=4.146$, 3.969 , $P=0.000\ 2$, $0.000\ 3$). The protein expressions of p-JAK1 and p-STAT3 in the lung tissues of rats in the IGF-1R group were lower than those in the sepsis group ($t=3.471$, 2.095 , $P=0.001\ 3$, $0.042\ 9$). **Conclusion** IGF-1R can improve the lung injury caused by sepsis by regulating the JAK/STAT signaling pathway and reduce the content of inflammatory factors in serum of rats.

Keywords: IGF-1R; JAK / STAT signaling pathway; sepsis;

脓毒症 (sepsis) 是因感染引起的全身性炎症反应综合征, 创伤、感染等是其常见的并发症, 全球每天约有 14 000 人死于其并发症^[1-2]。脓毒症救治困难、预后不良, 高发病率、高死亡率, 是危重症病房常见病^[3]。目前临床上采用液体复苏、抗感染及器官支持等治疗, 但患者的死亡率仍然很高, 可见寻找一种新的治疗方法尤为重要。脓毒症的发病机制较为复杂, 有研究发现细胞因子网络和脓毒症的发生发展有密切关系, 其会激活机体中的炎性细胞和免疫活性细胞, 促进细胞因子释放, 在脓毒症发病时通过调控 Janus 激酶 / 信号转导和转录激活因子 (janus kinase/signal transducer and activvator of transcription, JAK/STAT) 信号通路参与脓毒症的发生^[4-5]。有研究发现, JAK/STAT 通路可调节多种细胞因子信号通路, 且 STAT1 和 STAT3 参与大部分炎症侵袭细胞内的信号转导过程, 影响脓毒症的发生、发展^[6]。有文献报道, 抑制 JAK/STAT 信号通路可减轻脓毒症大鼠的重要脏器功能损伤^[7]。1 型胰岛素样生长因子受体 (insulin-like growth factor 1 receptor, IGF-1R) 是一种跨膜受体, 可调节细胞的分化增殖、机体免疫等生物学活性^[8]。胰岛素样生长因子 -1/2 (insulin-like growth factor -1/2, IGF-1/2) 是 IGF-1R 的同源配体, 当 IGF-1R 被 IGF-1/2 或胰岛素激活时, 自身会发生磷酸化, 进而激活磷脂酰肌醇-3 激酶 / 蛋白激酶 B (phosphatidylinositol-3 kinase/protein kinase B, PI3K/Akt) 信号通路, 调节细胞周期和凋亡^[9]。但 IGF-1R 对 JAK/STAT 信号通路的调控, 及对脓毒症大鼠的作用机制尚不明确,

因此本文通过探究 IGF-1R 的作用机制, 为临床治疗脓毒症提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 60 只雄性大鼠均购自军事医学科学院实验动物中心。大鼠体重 220~250g, 健康级, 大鼠均饲养在统一的动物房内, 室温 20~24℃, 相对湿度 40%~50%, 普通饲料喂养, 自由饮食饮水, 适应 1 周新环境。本次实验经我院动物伦理审批同意。

1.2 试剂与仪器 IGF-1R, 货号: HZ5445 (ProsPec 公司); 兔抗大鼠 IGF-1 单克隆抗体 (北京沃凯生物科技有限公司); 兔抗大鼠 JAK1 (批号: K0303) 和 STAT3 (批号: C1303) 单克隆抗体 (广州翔博生物科技有限公司); TG20 台式离心机 (上海安亭科学仪器厂); ts-100b 恒温摇床 (江苏新春兰科学仪器有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 脓毒症大鼠模型制备及分组: 将 60 只大鼠按照数字随机法随机分为三组, 分别为假手术组 (sham 组)、脓毒症大鼠模型组 (sepsis 组) 和脓毒症大鼠模型给予 IGF-1R 干预组 (IGF-1R 组), 每组 20 只。本文以盲肠结扎穿孔术为参照制备脓毒症大鼠模型。10g/dl 水合氯醛麻醉大鼠并固定, 沿腹部中线切 1.5 cm 的小口, 结扎盲肠, 注意避免结扎回肠及盲肠系膜血管。分 3 次穿刺盲肠, 用留置的橡皮片贯穿盲肠, 完成后将盲肠回归原来位置, 逐层缝合皮肤。Sham 组大鼠仅开腹但不结扎盲肠。为防止大鼠休克立即皮下注射林格氏液 10 ml, 将大鼠放回笼内, 给予充足的水分。

1.3.2 给药:造模成功后,IGF-1R组经侧脑室定位注射药物,麻醉大鼠后固定头部。剔除头颅正中毛发并消毒,从右耳窝线中线开始向鼻侧做中切线,切1.5 cm的小口。分离各组大鼠皮下筋膜和骨膜,充分暴露前囟,在前囟向后0.8 mm、中缝靠右1.5 mm处钻一小孔,以颅骨上缘为起点,在钻孔处将针垂直向下插入4.5 mm,同时向右侧脑室注射10 μ l IGF-1R,保证药物流速为1 μ l/min,注射完成20 min后再缓慢拔出注射器,缝合消毒。Sham组和sepsis组大鼠均于同等位置注射10 μ l的生理盐水干预,一天一次,连续注射7天。

1.3.3 标本采集:消毒大鼠皮肤后开腹,完全分离腹主动脉,取腹主动脉血5 ml至离心管中,12 000 r/min离心10 min,分离血清,-20℃保存待测。消毒皮肤后开腹,取出肺组织,置于消毒的冻存管中,放置-80℃环境中保存,待用。

1.3.4 免疫荧光染色检测大鼠肺组织中IGF-1R阳性细胞比例:给药干预后麻醉各组大鼠,消毒开胸取肺组织,将组织用4g/dl多聚甲醛固定,经脱水、石蜡包埋,切片切成5 μ m的薄片,自来水冲洗,用枸橼酸缓冲液修复组织2 min,待切片组织冷却后冲洗,用画圈笔画圈。过氧化氢将组织在黑暗的环境中封闭20 min,PBS溶液洗涤3次,室温封闭1 h。每张切片加入50 μ l的IGF-1R抗体,4℃孵育组织过夜,PBS再次清洗5次。避光环境中加入二抗,室温孵育6 h后再次清洗3次,避光环境下将DAPI加入,避光孵育11 min,PBR溶液清洗3次后,用甘油封片,荧光显微镜下观察并拍照。

1.3.5 ELISA检测血清中IL-6和TNF- α 含量:分别取出三组大鼠的肺组织,将组织放置到均浆器中,同时把3倍体积的磷酸缓冲液加入到均浆器中,制成组织均浆。离心机离心组织均浆,3 000 r/min离心10 min,收集上清液,检测血清中IL-6和TNF- α 含量。

1.3.6 HE染色检测肺组织病理形态变化:取各组大鼠左肺上叶组织,经梯度酒精脱水、石蜡包埋,用石蜡切片将组织切成厚度为6 μ m的薄片,将组织进行常规的HE染色后,每张切片随机取4个清晰的视野于显微镜下观察。

1.3.7 TUNEL检测细胞凋亡:肺组织与蛋白酶K室温孵育,切片浸入TUNEL反应液中,后PBS冲洗3次。过氧化氢冲洗淬灭酶活性,后联合抗生物蛋白过氧化氢酶和二氨基联苯胺覆盖,凋亡细胞为棕黄色,随机选择5个视野下的细胞观察凋亡率。

1.3.8 免疫印迹检测组织中p-JAK1和p-STAT3蛋白表达:分别取三组大鼠50 mg肺组织,用WB裂解液裂解,研磨组织30 min,离心机离心,12 000r/min离心5 min,收集上清液检测蛋白浓度,在每孔中加入50 μ g的蛋白样品,根据蛋白浓度计算样本体积。把浓缩的SDS-PAGE缓冲液加入到上清液中,加热上清液,5 min后在预制的胶孔中把蛋白样本加入,在封闭的环境中孵育。1h后加入一抗,TBST溶液将蛋白样品清洗3次,曝光成像后分析。

1.4 统计学分析 采用SPSS19.0软件进行本实验的统计学分析,满足正太性分布及方差的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间数据采用单因素方差分析;两组间数据用成组设计资料的 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠肺组织中IGF-1R阳性细胞比例 组织中IGF-1R阳性细胞在sham组(58.32% \pm 5.21%)、sepsis组(21.65% \pm 8.73%)和IGF-1R组(46.58% \pm 6.72%)占比比较,差异有统计学意义($F=141.7$, $P<0.0001$)。和sham组相比,sepsis组大鼠肺组织中IGF-1R阳性细胞在总细胞中所占的比例减少($t=16.13$, $P<0.0001$);IGF-1R组大鼠肺组织中IGF-1R阳性细胞在总细胞中所占的比例较sepsis组增加($t=10.12$, $P<0.0001$),差异均有统计学意义。

2.2 各组大鼠血清中IL-6和TNF- α 含量比较 见表1。血清中IL-6在sham组、sepsis组和IGF-1R组的含量比较,差异有统计学意义($F=18.23$, $P<0.0001$);血清中TNF- α 在sham组、sepsis组和IGF-1R组的含量比较差异有统计学意义($F=130.7$, $P<0.0001$)。和sham组相比,sepsis组血清中IL-6和TNF- α 含量增加;IGF-1R组血清中IL-6和TNF- α 含量较sepsis组减少,差异均有统计学意义($P<0.0001$)。

表1 各组大鼠血清IL-6、TNF- α 含量($\bar{x}\pm s$,pg/ml)

项 目	sham组 ^①	sepsis组 ^②	IGF-1R组 ^③	① vs ②		③ vs ②	
				t	P	t	P
IL-6	4.35 \pm 2.01	9.81 \pm 4.26	5.11 \pm 2.57	5.18	<0.0001	4.23	<0.0001
TNF- α	2.31 \pm 1.12	14.15 \pm 3.26	6.58 \pm 2.15	21.98	<0.0001	12.01	<0.0001

2.3 各组大鼠肺组织病理变化比较 见图1。Sham组大鼠肺组织正常,没有明显的病理改变;sepsis组肺组织有大量的炎性细胞浸润,肺泡间隔明显厚

于sham组,部分肺组织完整性受到破坏。和sepsis组大鼠相比,IGF-1R组大鼠肺组织得到了明显的改善。

2.4 各组大鼠肺组织细胞凋亡率比较 见图2。细胞凋亡率在 sham 组 ($6.35\% \pm 2.51\%$)、sepsis 组 ($37.84\% \pm 6.62\%$) 和 IGF-1R 组 ($22.71\% \pm 4.28\%$) 间比较差异有统计学意义 ($F=217.4$, $P<0.0001$)。

和 sham 组相比, sepsis 组细胞凋亡率增加 ($t=19.89$, $P<0.0001$); 和 sepsis 组相比, IGF-1R 组大鼠细胞凋亡率降低 ($t=8.583$, $P<0.0001$), 差异均有统计学意义。

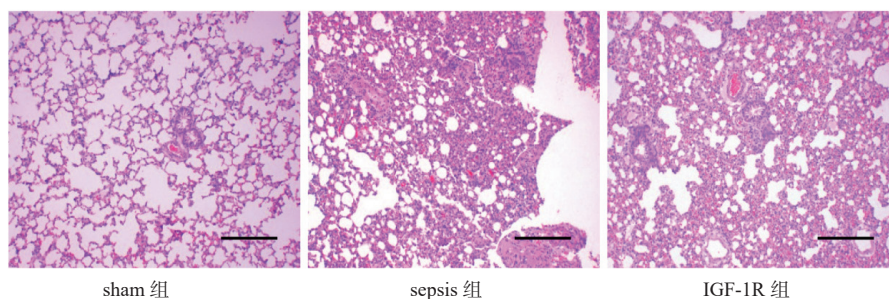


图1 各组大鼠肺组织病理变化 (HE 染色, $\times 100$)

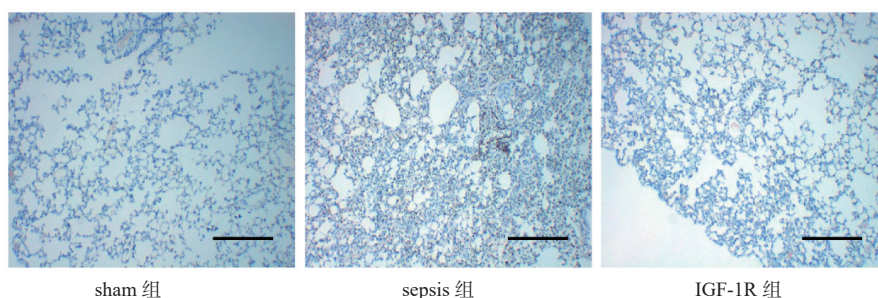


图2 各组大鼠肺组织细胞凋亡情况 (TUNEL 染色, $\times 100$)

2.5 各组大鼠肺组织中 p-JAK1 和 p-STAT3 蛋白表达比较 肺组织中 p-JAK1 在 sham 组 (0.15 ± 0.11)、sepsis 组 (0.33 ± 0.16) 和 IGF-1R 组 (0.17 ± 0.13) 中表达差异有统计学意义 ($F=10.70$, $P=0.0001$)。肺组织中 p-STAT3 在 sham 组 (0.12 ± 0.10)、sepsis 组 (0.28 ± 0.15) 和 IGF-1R 组 (0.19 ± 0.12) 中表达差异有统计学意义 ($F=8.230$, $P=0.0007$)。和 sham 组相比, sepsis 组肺组织中 p-JAK1 和 p-STAT3 蛋白表达增加 ($t=4.146$, 3.969 , $P=0.0002$, 0.0003); IGF-1R 组大鼠肺组织中 p-JAK1 和 p-STAT3 蛋白低于 sepsis 组 ($t=3.471$, 2.095 , $P=0.0013$, 0.0429)。

3 讨论

脓毒症的高发病率、高死亡率严重威胁患者的生命健康^[10-11]。脓毒症的病理性表现以急性炎症为主, 包括 $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$ 和 IL-6 等炎症介质过度释放^[12]。虽然目前抗生素的完善一定程度提高了脓毒症患者的病死率, 但对复杂的脓毒症发病机制认识尚不全面, 持续炎症、免疫抑制等新问题也逐渐出现, 因此降低脓毒症患者的病死率和发病率是目前临床亟待解决的问题。IGF-1 主要由肝脏分泌, 其会通过内分泌、自分泌、旁分泌等不同的分泌方式和靶细胞表面的 I 型胰岛素样因子受体 (IGF-1R) 相结合, 进而调节外周组织、细胞的生理和病理变化。有研究发现 IGF-1R 能调节脓症患者机体内

的炎症反应, 但其具体的作用机制尚不明确, 因此本研究对脓毒症大鼠给予 IGF-1R 干预治疗, 研究其对脓毒症的作用机制^[13]。

脓毒症早期会释放大量的炎症因子且浸润到细胞中, 减少中性粒细胞的凋亡, 损伤毛细血管及血管功能障碍, 进而导致肺间质严重水肿、蛋白出现渗漏等多种不同机制的发生, 和脓毒症致急性肺损伤有密切关系^[14]。有研究显示, 机体内的炎症反应失调是导致脓毒症所致肺损伤的主要发病机制, 其中 IL-6 是最主要的一种内源性炎症细胞因子, 可启动机体内的炎症反应, 还能对炎症反应进行催化和放大, 有效判断炎症程度, 进而影响机体的炎症反应。有学者通过对脓症患者体内炎症因子检测时发现 IL-6 和 $\text{TNF-}\alpha$ 含量增加, 抑制 IGF-1 的合成, 降低机体血液中 IGF-1 水平, 增加脓毒症发生时的细菌移位, 最终加重脓症患者病情^[15]。本研究结果显示脓毒症大鼠血清中 IL-6 和 $\text{TNF-}\alpha$ 含量升高, IGF-1 阳性表达降低, 细胞出现大量的凋亡; IGF-1R 干预后脓毒症大鼠血清中的炎症因子减少, 且细胞凋亡率也降低, 提示 IGF-1R 对脓毒症所致肺损伤有一定治疗作用。TIAN 等^[16]研究证实, 在脓毒症患者中 IGF-1 表达降低, 并在病程中保持稳定, 但血糖变化和 IGF-1 没有明显的联系。

有研究发现 JAK/STAT 信号通路是炎症反应中

最显著的细胞内信号网络之一^[17]。白介素、干扰素、肿瘤坏死因子招募 JAK 蛋白结合于受体表位,使 JAK 蛋白彼此靠近而相互磷酸化激活,激活的 JAK 进一步对 STAT 蛋白磷酸化,致使其二聚化入核,识别特定的 DNA 序列,调控靶基因的表达,介导 B 淋巴细胞转换和 T 淋巴细胞增殖分化,并通过释放大量的炎症因子和趋化因子,使得巨噬细胞、中性粒细胞聚集,介导炎症反应^[18-19]。JAK/STAT 通路参与炎症免疫反应的应答,对脓毒症所致急性肺损伤的机制中信号转导具有重要意义。

有研究证实,JAK/STAT 信号通路可调节 CLP 诱导的脓毒症大鼠模型的急性肺损伤,同时抑制 JAK 或 STAT 可减轻严重脓毒症所致的急性肺损伤和致死性^[20]。本研究结果显示,脓毒症大鼠组织中 JAK/STAT 信号被激活,促进了 p-JAK1 和 p-STAT3 表达;IGF-1R 干预后可抑制 JAK/STAT 信号,进而减轻脓毒症所致急性肺损伤,提示抑制 JAK/STAT 通路的激活可减轻脓毒症所致的急性肺损伤。XIE 等^[21]通过对大鼠实验研究证实,电针可抑制脓毒症最大数炎症介质的释放,抑制细胞凋亡,进而减轻脓毒症大鼠的肺损伤,其机制是通过调节 JAK1/STAT3 通路来实现的。

综上所述,IGF-1R 可对 JAK/STAT 信号通路进行调节,降低血清中炎症因子的含量,进而改善脓毒症所致的急性肺损伤。但由于本研究选取的样本数量和动物有限,使本文存在一定的局限性。在今后的实验中,会加大样本的研究数量,且进行人体实验研究,以进一步验证 IGF-1R 在脓毒症中的应用价值。

参考文献:

- [1] 张珍,王新庄. 脓症患者血清 YKL-40 水平检测与急性肾损伤早期诊断的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(3): 148-150.
ZHANG Zhen, WANG Xinzhuang. Correlation between serum YKL-40 level and early diagnosis of acute kidney injury in patients with sepsis [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(3): 148-150.
- [2] MPISANE F, BROOKS A, PERKINS S, et al. Post cardiac surgery sternal wound sepsis burden, risk factors and outcomes at Red Cross War Memorial Children's Hospital, Cape Town, South Africa: a five-year experience[J]. SA Heart, 2020, 17(1):78-89.
- [3] GABRIEL V, GRIGORIAN A, NAHMIAS J, et al. Risk factors for Post-Operative sepsis and septic shock in patients undergoing emergency surgery[J]. Surgical Infections(Larchmt), 2019, 20(5): 367-372.
- [4] CHANG X, HU L F, MA X J, et al. Influence of roflumilast on sepsis mice through the JAK/STAT signaling pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(3):1335-1341.
- [5] CLERE-JEHL R, MARIOTTE A, MEZIANI F, et al. JAK-STAT targeting offers novel therapeutic opportunities in sepsis[J]. Trends in Molecular Medicine, 2020, 26(11): 987-1002.
- [6] LIU E H, ZHENG Z N, XIAO C X. IL-22 relieves sepsis-induced liver injury via activating JAK/STAT3 signaling pathway[J]. Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents, 2020, 34(5):1719-1727.
- [7] 刘铭传, 李林成, 白晓智. 脓毒症病理生理及信号转导机制的研究进展[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(22):3511-3514,3520.
LIU Mingchuan, LI Lincheng, BAI Xiaozhi. Progress of study on pathophysiology and signal transduction pathways of sepsis[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2019, 29 (22): 3511-3514,3520.
- [8] 陈爽, 全裕俊, 董蓉, 等. 比较胰岛素样生长因子 1 受体抑制剂与胰岛素对 2 型糖尿病肾病小鼠肾间质巨噬细胞浸润的改善作用[J]. 中华肾脏病杂志, 2019, 35(10):765-772.
CHEN Shuang, QUAN Yujun, DONG Rong, et al. Comparison of the effects of insulin-like growth factor-1 receptor inhibitor and insulin on renal interstitial macrophage infiltration in mice with type 2 diabetic kidney disease [J]. Chinese Journal of Kidney Disease, 2019, 35(10): 765-772.
- [9] HASSANLOU M, SOLTANI B M, MEDLEJ A, et al. Hsa-miR-6165 downregulates insulin-like growth factor-1 receptor (IGF-1R) expression and enhances apoptosis in SW480 cells[J]. Biological Chemistry, 2020, 401(4): 477-485.
- [10] 薄禄龙, 邓小明. 脓毒症的临床与基础研究进展[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2019, 40(5): 417-419.
BO Lulong, DENG Xiaoming. Progress in clinical and basic research of sepsis [J]. International Journal of Anesthesiology and Resuscitation, 2019, 40(5): 417-419.
- [11] 肖武强, 徐敏丹, 吴先正. 脓症患者血清肠型脂肪酸结合蛋白、二胺氧化酶水平检测对早期肠组织损伤及预后的评估价值[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(1): 10-13, 140.
XIAO Wuqiang, XU Mindan, WU Xianzheng. Evaluation value of serum intestinal fatty acid binding protein and diamine oxidase in the early stage of intestinal tissue injury and prognosis in patients with sepsis [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(1): 10-13, 140.
- [12] 范凤江. 脓毒症继发急性肺损伤的临床特征及预后影响因素分析[J]. 中国实用医刊, 2021, 48(1): 43-46.
FAN Fengjiang. Clinical features and prognostic influencing factors of acute lung injury secondary to sepsis [J]. Chinese Journal of Practical Medicine, 2021, 48(1): 43-46.
- [13] 杨阳, 赵玲, 杨宗璐, 等. 胰岛素样生长因子 1 在糖尿病及其并发症中的研究进展[J]. 生物技术通讯, 2020, 31(5): 600-606.
YANG Yang, ZHAO Ling, YANG Zonglu, et al. Research progress of IGF-1 in diabetes mellitus and its complications [J]. Letters in Biotechnology, 2020,

- 31(5): 600-606.
- [14] 周虹, 崔娟, 陆尤, 等. 葛瑞林对脓毒症致急性肺损伤小鼠炎症反应的效果及机制研究 [J]. 中日友好医院学报, 2020,34(2):87-90, 封 2.
ZHOU Hong, CUI Juan, LU You, et al. Effect and mechanisms of ghrelin on inflammatory responses to sepsis-induced acute lung injury in mice [J]. Journal of China Japan Friendship Hospital, 2020, 34 (2): 87-90, F0002.
- [15] 刘继法, 胡渊龙, 邱占军, 等. 中药有效成分治疗脓毒症急性肺损伤作用机制研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报. 2021,23(1): 171-176.
LIU Jifa, HU Yuanlong, QIU Zhanjun, et al. Advances in the pathogenesis of active ingredients of traditional Chinese medicine in the treatment of acute lung injury in sepsis [J]. Journal of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2021, 23(1): 171-176.
- [16] 田杨, 朱翠平, 洪婕, 等. 胰岛素样生长因子-I 和血糖在脓毒症中的变化及意义 [J]. 临床儿科杂志, 2015, 33(6):543-547.
TIAN Yang, ZHU Cuiping, HONG Jie, et al. The variation of insulin like growth factor-I and glucose and correlation in children with sepsis [J]. Journal of Clinical Pediatrics, 2015, 33(6): 543-547.
- [17] 张淑华, 迟宏翌, 郑学宝. JAK/STAT 信号通路在炎症性肠病发病机制中的研究进展 [J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2020, 29(3):351-354.
ZHANG Shuhua, CHI Honggang, ZHENG Xuebao. Advances of JAK/STAT signaling pathway in the pathogenesis of inflammatory bowel disease [J]. Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2020, 29 (3): 351-354.
- [18] 葛改, 杨智雅, 张祥宇, 等. SOCS 通过调控 JAK/STAT 通路影响 Th 细胞分化在感染性疾病中的作用研究进展 [J]. 中国真菌学杂志, 2021, 16(1): 51-55.
GE Gai, YANG Zhiya, ZHANG Xiangyu, et al. The role of SOCS in Th cell differentiation through JAK / STAT pathway in infectious diseases [J]. Chinese Journal of Mycology, 2021,16 (1): 51-55.
- [19] 谢秀芳, 李多, 熊彬, 等. Ghrelin 对脓毒症小鼠肺脏炎症及 JAK/STAT 通路的影响 [J]. 国际呼吸杂志, 2016, 36(10):730-734.
XIE Xiufang, LI Duo, XIONG Bin, et al. Effects of ghrelin on JAK/STAT signaling in the lung tissues of murine model with sepsis [J]. International Journal of Respiration, 2016, 36 (10): 730-734
- [20] XUE Hua, LI Maoxiang. Protective effect of pterostilbene on sepsis-induced acute lung injury in a rat model via the JAK2/STAT3 pathway [J]. Annals of Translational Medicine, 2020, 8(21): 1452.
- [21] 谢璨灿, 吴双华, 李峥嵘, 等. 电针刺激通过 JAK1/STAT3 通路减轻脓毒症大鼠的急性肺损伤 [J]. 南方医科大学学报, 2020,40(11):1662-1667.
XIE Cancan, WU Shuanghua, LI Zhengrong, et al. Electroacupuncture protects septic rats from acute lung injury through the JAK1/STAT3 pathway [J]. Journal of Southern Medical University, 2020,40 (11): 1662-1667
收稿日期: 2021-04-21
修回日期: 2021-07-21
-
- (上接第5页) Experimental & Clinical Cancer Research, 2021, 40(1): 188.
- [17] MELANA J P, MIGNOLLI F, STOYANOFF T, et al. The hypoxic microenvironment induces Stearoyl-CoA desaturase-1 overexpression and lipidomic profile changes in clear cell renal cell carcinoma [J]. Cancers(Basel), 2021, 13(12): 2962.
- [18] 张筱东, 谢星星, 李佳, 等. 血清外泌体 miR-221 和 miR-378 水平检测在胃癌诊断中的应用研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(6):52-55.
ZHANG Xiaodong, XIE Xingxing, LI Jia, et al. Application study of serum exosome miR-221 and miR-378 detection in the diagnosis of gastric cancer [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020,35(6):52-55.
- [19] NAN Kai, ZHANG Yuankai, ZHANG Xin, et al. Exosomes from miRNA-378-modified adipose-derived stem cells prevent glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head by enhancing angiogenesis and osteogenesis via targeting miR-378 negatively regulated suppressor of fused (Sufu) [J]. Stem Cell Research & Therapy, 2021, 12(1): 331.
- [20] BRIAND J, GARNIER D, NADARADJANE A, et al. Radiotherapy-induced overexpression of exosomal miRNA-378a-3p in cancer cells limits natural killer cells cytotoxicity [J]. Epigenomics, 2020, 12(5): 397-408.
- [21] 夏艳艳, 沈瀚, 许红攀, 等. 液体活检技术在肿瘤诊断中的最新研究进展 [J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(3):157-160.
XIA Yanyan, SHEN Han, XU Hongpan, et al. Latest research progress of liquid biopsy in tumor diagnosis [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(3):157-160.
- [22] 蒲双双. 外泌体的提取、鉴定和保存方法研究进展 [J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(5):157-160.
PU Shuangshuang. Research progress in isolation, identification and preservation of exosomes [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(5):157-160.
- [23] 范维肖, 刁艳君, 马越云, 等. 超速离心法与 QIAGEN 膜亲和柱法提取前列腺癌细胞培养上清外泌体的方法学比较 [J]. 现代检验医学杂志, 2019,34(3):6-9.
FAN Weixiao, DIAO Yanjun, MA Yueyun, et al. Comparison of ultracentrifugation and membrane based-affinity column methods in exosome isolation from supernatants of prostate cancer cells [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019,34(3):6-9.
收稿日期: 2021-08-12
修回日期: 2021-09-20